

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. Juli 2001 (19.07.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/51047 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/15, A61P 25/28
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/12504
- (22) Internationales Anmeldedatum:
11. Dezember 2000 (11.12.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
100 00 577.2 10. Januar 2000 (10.01.2000) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): FUMAPHARM AG [CH/CH]; Seetalstrasse 5, CH-5630 Muri (CH).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JOSHI, Rajendra, Kumar [CH/CH]; Altstetterstrasse 224, CH-8048 Zürich (CH). STREBEL, Hans-Peter [CH/CH]; Mattenweg 7, CH-5630 Muri (CH).
- (74) Anwälte: SCHWABE, Hans-Georg usw.; Stuntzstrasse 16, 81677 München (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:**
- mit internationalem Recherchenbericht
 - vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF FUMARIC ACID DERIVATIVES FOR TREATING MITOCHONDRIAL DISEASES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON FUMARSÄUREDÉRIVATEN ZUR BEHANDLUNG MITOCHONDRIALER KRANKHEITEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of single fumaric acid derivatives, or mixtures thereof for producing a pharmaceutical preparation used to treat mitochondrial diseases, in particular to treat Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Huntington's chorea, pigmental retinopathy and mitochondrial encephalomyopathy. The fumaric acid derivative or derivatives are selected from the group consisting of fumaric acid dialkyl esters and fumaric acid monoalkyl esters and take the form of free acids or a salt thereof.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung einzelner Fumarsäurederivate oder deren Mischungen zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung mitochondrialer Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung der Parkinson-Syndroms, der Alzheimer-Krankheit, der Chorea-Huntington-Krankheit, der Retinopathia pigmentosa und der mitochondrialen Enzephalomyopathie. Vorzugsweise handelt es sich bei dem oder den Fumarsäurederivaten um solche, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fumarsäuredialkylestern und Fumarsäuremonoalkylestern in Form der freien Säure oder eines Salzes davon.

WO 01/51047 A1

Verwendung von Fumarsäurederivaten zur Behandlung mitochondrialer Krankheiten

Die Erfindung betrifft die Verwendung einzelner Fumarsäurederivate oder deren Mischungen zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung mitochondrialer Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung des Parkinson-Syndroms, der Alzheimer-Krankheit, der Chorea-Huntington-Krankheit, der Retinopathia pigmentosa und der mitochondrialen Enzephalomyopathie.

Die Mitochondrien verfügen über ein selbständiges genetisches System aus DNA (mtDNA) und RNA und können daher gewisse Proteine selbst synthetisieren. Sowohl Gene des Zellkerns als auch das mitochondriale Genom codieren für die Komponenten der oxidativen Phosphorylierung sowie des Citratzyklus'. Ein genetischer Defekt der mtDNA kann somit die oxidative Phosphorylierung bzw. den Citratzyklus beeinträchtigen und zu Fehlfunktionen führen. Derartige Defekte bzw. Fehlfunktionen sind mit den sog. mitochondrialen Erkrankungen in Verbindung gebracht worden.

Genetische Defekte der mtDNA können durch Punktmutationen entstehen, bei denen eine Base durch eine andere ersetzt wird. Diese Punktmutationen werden beispielsweise mit neurogenetischer Muskelschwäche, Ataxie und der Retinopathia pigmentosa in Verbindung gebracht.

Genetische Defekte der mtDNA können auch durch Insertions- oder Deletionsmutationen verursacht werden, bei denen ein oder mehrere Nucleotidpaare in die DNA eingeschoben oder aus ihr getilgt werden. Dieser Mutationsmechanismus wird im Zusammenhang mit dem Kearns-Sayre-Syndrom und dem Pearson-Syndrom diskutiert.

Die Mutation von mtDNA spielt auch bei neurodegenerativen Krankheiten wie dem Parkinson-Syndrom, der Alzheimer-Krankheit oder der Chorea-Huntington-Krankheit eine Rolle (Encyclopedia of Molecular Biology and Molecular Medicine, Vol. 4, Ed. R.A. Meyers). Allerdings konnten diesen Krankheiten die ursächlichen Mutationen bisher nicht zweifelsfrei zugeordnet werden. Diskutiert wird bspw. auch eine Akkumulation von Mutationen als Basis der Pathogenese.

Das Parkinson-Syndrom weist eine Vielzahl von Symptomen auf, die sich in drei Gruppen unterteilen lassen. Motorische Störungen äußern sich durch die Plus-Symptome Rigor (Tonusvermehrung der quergestreiften Muskulatur) und mittel- bis grobschlägigen Tremor (rasch aufeinanderfolgende Zuckungen) sowie das Minus-Symptom Hypo- bzw. Akinese (Verarmung der Gesamtmotorik, Verlust der Stellreflexe). Desweiteren beobachtet man vegetative Symptome (vermehrter Speichel- und Tränenfluß, Salbengesicht) und psychische Störungen (erschwerter Entschlussfähigkeit, depressive Verstimmung u.a.).

Das Leiden beruht auf einem Untergang von Nervenzellen in den motorischen Kerngebieten des Hirnstamms. In Deutschland sind ca. 200.000 Patienten davon betroffen. Auf molekularer Ebene wird das Parkinson-Syndrom u.a. mit Mutationen des mitochondrialen Genoms in Verbindung gebracht. Bei Parkinson-Patienten konnten mtDNA-Deletionen nachgewiesen werden. Weiterhin kommt es beim Parkinson-Syndrom zu einer Verarmung bestimmter Hirngebiete an Dopamin. Die beobachteten Symptome sind Ausdruck des gestörten Gleichgewichts zwischen den neurohumoralen Transmittersubstanzen Acetylcholin und Dopamin.

Ansatzpunkte einer medikamentösen Therapie sind derzeit die Hemmung der cholinergen Neurotransmission mit zentral wirksamen Anticholinergika, die Erhöhung der Dopamin-Konzentration durch Gabe der Dopamin-Vorstufe Levodopa oder auch die Stimulation zentraler Dopamin-Rezeptoren mit direkten dopaminergen Agonisten.

Konkrete Therapien umfassen daher die Gabe von Anticholinergika oder von Levodopa. Um bei Parkinsonkranken sowohl die Plus-Symptome als auch das Minus-Symptom günstig zu beeinflussen, ist meist eine Kombinationstherapie erforderlich, die zudem durch nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen ergänzt wird.

Andererseits ist bei Parkinsonkranken, die bereits unter deutlichen psycho-organischen Störungen oder exogen-psychotischen Symptomen leiden die Therapie mit Anticholinergika kontraindiziert, da mit einer Verstärkung der Symptomatik gerechnet werden muß.

Bei der Therapie mit Levodopa treten als den therapeutischen Einsatz beschränkende Nebenwirkungen motorische Symptome (Hyperkinesen, Dyskinesen), vegetative Störungen (u. a. Magen-Darm-Beschwerden) und kardiovaskuläre Störungen (z. B. orthostatische Beschwerden) auf.

Die Alzheimer-Krankheit ist eine irreversibel fortschreitende präsenile oder senile Demenz, die durch Zerstörung von Gehirnnarealen gekennzeichnet ist. Neben den Einflüssen von mitochondrialen Gendefekten zeigen neuere Untersuchungen, dass ein vermehrtes Vorkommen des Apolipoproteins E₄ (apo E₄) mit dem Auftreten der Alzheimer-Krankheit in Zusammenhang steht. Bei der erblichen Form dieser Krankheit ist das entsprechende Gen für das apo E₄ häufig defekt. Anders als beim Parkinson-Syndrom stehen für die Alzheimer-Krankheit bisher mit Ausnahme der Indometacin-Behandlung keine Therapien zur Verfügung. Indometacin verursacht jedoch ebenfalls erhebliche Nebenwirkungen.

Die Retinopathia pigmentosa ist ein meist erblicher, selten erworbener degenerativer Prozess, der mit einer Engstellung der Netzhautgefäße, Optikusatrophie, dem Untergang der nervalen Elemente der Netzhaut und einer Ablagerung von Pigmenten verbunden ist. Als Symptome treten Nyktalopie, erhebliche Gesichtsfeldeinengung und Erblindung auf.

Bei der mitochondrialen Enzephalomyopathie handelt es sich um eine Erkrankung, bei der Störungen der mitochondrialen Atmungskette vorliegen. Typische Symptome sind Myopathie (sog. ragged red fibres myopathy), Minderwuchs, Demenz, epileptische Anfälle, Ataxie, neurologische Herdstörungen und MELAS (mitochondriale Enzephalomyopathie, Lactat-Acidose und Schlaganfälle).

Chorea-Huntington ist eine autosomal-dominant erbliche Erkrankung mit einem Defekt auf dem kurzen Arm des Chromosoms 4, die sich meist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr manifestiert und mit progressiver Demenz verbunden ist. Als Ursache ist eine Schädigung oder Atrophie des Nucleus candatus und eventuell des Nucleus lentiformis zu nennen. Eine Störung des Neurotransmitterstoffwechsels sowie der Einfluss von mtDNA-Defekten werden diskutiert.

Eine Aufgabe der Erfindung besteht demnach darin, eine pharmazeutische Zubereitung zur Behandlung mitochondrialer Krankheiten, insbesondere der vorstehend genannten Krankheiten bereitzustellen und so eine teilweise, bisher nicht mögliche medikamentöse Behandlung dieser Krankheiten zu ermöglichen. Eine weitere Aufgabe der Erfindung besteht darin, eine pharmazeutische Zubereitung zur Behandlung der genannten Krankheiten bereitzustellen, die die medikamentösen Nebenwirkungen bisheriger Therapien reduziert und keine Kombinationstherapie erfordert.

Die Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe liegt in der Verwendung einzelner oder einer Mischung von Fumarsäurederivate(n) zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung mitochondrialer Krankheiten, insbesondere zur Behandlung

der Alzheimer-Krankheit, des Parkinson-Syndroms, der Chorea-Huntington-Krankheit, der Retinopathia pigmentosa oder der mitochondrialen Enzephalomyopathie. Die erfindungsgemäßen Gegenstände sind in den Ansprüchen im Einzelnen gekennzeichnet.

Bekannt ist, dass pharmazeutische Zubereitungen, die nach Verabreichung bei ihrem biologischen Abbau in den Zitronensäurezyklus einmünden oder diesem angehören, zumeist in hoher Dosierung immer mehr an therapeutischem Wert gewinnen, da man mit ihrer Hilfe kryptogenetisch bedingte Krankheiten zu lindern oder zu heilen vermag.

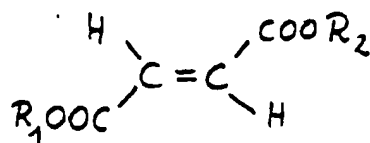
So hemmt Fumarsäure das Wachstum des Ehrlich-Ascites-Tumors bei Mäusen, vermindert die toxischen Effekte von Mitomycin C und Aflatoxin und besitzt eine antipsoriatische sowie antimikrobielle Wirkung. Allgemein ist die Behandlung von Psoriasis mit verschiedenen Fumarsäurederivaten bereits in einer Anzahl von Patenten beschrieben worden, siehe z. B. EP 188 749, DE 25 30 372, DE 26 21 214 oder EP 312 697.

Eine weitere Verwendung bestimmter Fumarsäurederivate, nämlich der Alkylhydrogenfumarate, offenbaren die DE 197 21 099.6 sowie die DE 198 53 487.6 gemäß denen diese bestimmten Fumarsäurederivate zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie insbesondere der Polyarthrit, der Multiplen Sklerose und von Graft-versus-Host-Reaktionen beschrieben werden. Weiterhin lehren die DE 198 53 487.6 sowie die DE 198 39 566.3 die Verwendung von Alkylhydrogenfumaraten und Dialkylfumaraten in der Transplantationsmedizin.

Es wurde nun überraschend gefunden, dass einzelne Fumarsäurederivate oder deren Mischungen vorteilhaft zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung mitochondrialer Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung des Parkinson-Syndroms, der Alzheimer-Krankheit, der Chorea-Huntington-Krankheit, der Retinopathia pigmentosa oder der mitochondrialen Enzephalomyopathie verwendet werden können.

Vorzugsweise verwendet man erfindungsgemäß zur Herstellung der pharmazeutischen Zubereitung einen oder mehrere Fumarsäuredialkylester und/oder Fumarsäuremonoalkylester in Form der freien Säure oder in Salzform.

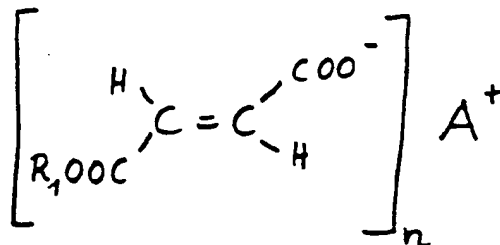
Die Fumarsäuredialkylester entsprechen vorzugsweise der Formel



in der R₁ und R₂, die jeweils gleich oder verschieden sein können, unabhängig voneinander einen linearen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten C₁₋₂₄-Alkylrest oder einen C₅₋₅₀-Arylrest bedeuten und diese Reste gegebenenfalls mit Halogen (F, Cl, Br, I), Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy, Nitro oder Cyano substituiert sind.

Bevorzugt handelt es sich bei den Resten R₁ und R₂ um Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, t-Butyl, Pentyl, Cyclopentyl, 2-Ethylhexyl, Hexyl, Cyclohexyl, Heptyl, Cycloheptyl, Octyl, Vinyl, Allyl, 2-Hydroxyethyl, 2- und/oder 3-Hydroxypropyl, 2-Methoxyethyl, Methoxymethyl oder 2- oder 3-Methoxypropyl.

Die Fumarsäuremonoalkylester entsprechen bevorzugt der Formel



in der R₁ einen wie oben definierten Rest bedeutet; A Wasserstoff oder ein Alkali- oder Erdalkalimetallkation oder ein physiologisch verträgliches Übergangsmetallkation, vorzugsweise ausgewählt unter Li⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, Zn²⁺, Fe²⁺, Mn²⁺, ist und n gleich 1 oder 2 ist und der Valenz von A entspricht.

Bevorzugt werden die Fumarsäurederivate gemäß der Erfindung in einer solchen Menge eingesetzt, dass die pharmazeutische Zubereitung pro Dosis Einheit eine Menge von einem oder mehreren Fumarsäurederivat(en) enthält, die einer Menge von 1-500 mg, vorzugsweise 10-300 mg und am meisten bevorzugt 10-200 mg Fumarsäure entspricht bzw. äquivalent ist.

Bevorzugt sind Anwendungen, bei denen die pharmazeutische Zubereitung oral, parenteral, rektal, transdermal oder ophthal (in Form von Augentropfen) verabreicht wird, wobei die orale Verabreichung bevorzugt ist. Die Zubereitung liegt dann in für die jeweilige Verabreichung geeigneter Form vor.

Erfolgt eine orale Verabreichung, so liegt eine pharmazeutische Zubereitung gemäß der Erfindung bevorzugt in Form von Unit-Dose-Tabletten, gegebenenfalls verkapselten oder in Sackets abgefüllten Mikrotabletten (Mikropellets) bzw. Granulat, Kapseln oder Trinklösungen vor. Wenn es sich um feste Dosisformen bzw. Verabreichungsformen handelt, werden diese in einer bevorzugten Ausführungsform mit einem magensaftresistenten Überzug versehen. Der Überzug kann auch auf den verkapselten bzw. abgefüllten Dosisformen vorgesehen sein.

Bevorzugt verwendet werden gemäß der Erfindung ein oder mehrere Fumarsäurederivate, die aus der Gruppe, umfassend Fumarsäuredimethylester, Fumarsäurediethylester, Fumarsäuremethylethylester, Methylhydrogenfumarat, Ethylhydrogenfumarat, Magnesiummethylethylester, Magnesiummethylethylester, Zinkmethylethylester, Zinkethylethylester, Eisenmethylethylester, Eisenethylethylester, Calciummethylethylester und/oder Calciumethylethylester ausgewählt sind.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung kann bevorzugt 10-500 mg Dialkylfumarat, insbesondere Dimethylfumarat und/oder Diethylfumarat, 10-500 mg Calciumalkylfumarat, insbesondere Calciummethylethylester und/oder Calciumethylethylester, 0-

250 mg Zinkalkylfumarat, insbesondere Zinkmethylfumarat und/oder Zinkethylfumarat, 0-250 mg Alkylhydrogenfumarat, insbesondere Methylhydrogenfumarat und/oder Ethylhydrogenfumarat und 0-250 mg Magnesiumalkylfumarat, insbesondere Magnesiummethylfumarat und/oder Magnesiumethylfumarat enthalten, wobei die Summe der genannten Mengen einem Äquivalent von 500 mg, vorzugsweise 300 mg und am meisten bevorzugt 200 mg Fumarsäure entspricht.

Bevorzugte Zubereitungen gemäß der Erfindung enthalten ausschließlich Methylhydrogenfumarat oder Dimethylfumarat in einer Menge von 10 bis 300 mg.

Die in den erfindungsgemäßen Zubereitungen enthaltenen Fumarsäurederivate werden beispielsweise gemäß dem in der EP 0 312 679 beschriebenen Verfahren hergestellt.

Im Folgenden werden zur Erläuterung der erfindungsgemäßen Verwendung verschiedene Beispiele für die Herstellung bevorzugter Arzneimittel gegeben:

Beispiel 1

Herstellung von Filmtabletten mit magensaftresistentem Überzug enthaltend 100,0 mg Monomethylfumarat-Ca-Salz, entsprechend 78 mg Fumarsäure.

10,000 kg Monomethylfumarat-Ca-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert. Anschließend wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 21,000 kg Stärkederivat (STA-RX 1500®), 2,000 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101®), 0,600 kg Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon®25), 4,000 kg Primogel®, 0,300 kg kolloidale Kieselsäure (Aerosil®).

Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoff versetzt, gemischt, mittels eines Siebes 200 homogenisiert und mit einer 2 %-igen wäßrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon®25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet

und in trockenem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 2,000 kg eines sogenannten FST-Komplexes, enthaltend 80 % Talk, 10 % Kieselsäure und 10 % Magnesiumstearat.

Es wird anschließend auf übliche Weise zu gewölbten Tabletten von 400 mg Gewicht und 10,0 mm Durchmesser gepreßt. Anstelle dieser klassischen Tablettiermethoden können auch andere Methoden zur Herstellung von Tabletten angewendet werden, wie Direkttablettierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und der Sprühtrocknungsmethode.

Magensaftresistenz

Es wird eine Lösung von 2,250 kg Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP, Pharmacoat HP®50) in einem Lösungsmittelgemisch von 2,50 l demineralisiertem Wasser, 13,00 l Aceton Ph.Helv. VII und 13,00 l Ethanol (94 Gewichtsprozent) gelöst und die Lösung mit 0,240 kg Rizinusöl (Ph.Eur. II) versetzt. Die Lösung wird im Dragierkessel auf traditionelle Weise in Portionen auf die Tablettenkerne aufgelegt oder aufgesprüht bzw. in einem Wirbelschichtapparat entsprechender Konstruktion aufgetragen.

Nach entsprechender Trocknung wird anschließend der Filmüberzug angebracht. Dieser setzt sich zusammen aus einer Lösung von Eudragit E® 12,5 % 4,800 kg, Talcum Ph. Eur. II 0,340 kg, Titan (VI)-oxid Cronus RN 56® 0,520 kg, Farblack ZLT-2 blau (Siegle) 0,210 kg und Polyethylenglycol 6000 Ph.Helv. VII 0,120 kg in einem Lösungsmittelgemisch von 8,200 kg 2-Propanol Ph.Helv. VII, 0,060 kg Glycerintriacetat (Triacetin®) und 0,200 kg Aqua demineralisata. Nach homogener Verteilung im Dragierkessel oder Wirbelschichtbett wird getrocknet und auf übliche Weise poliert.

Beispiel 2

Herstellung von magensaftresistenten Kapseln, enthaltend 86,5 mg Monoethylfumarat-Ca-Salz und 110,0 mg Dimethylfumarat, entsprechend insgesamt 150 mg Fumarsäure.

8,650 kg Monoethylfumarat-Ca-Salz und 11,000 kg Dimethylfumarat werden mit einem Gemisch bestehend aus 15,000 kg Stärke, 6,000 kg Lactose Ph. Helv. VII, 2,000 kg mikrokristalliner Cellulose (Avicel®), 1,000 kg Polyvinylpyrrolidon (Kollidon®25) und 4,000 kg Primogel® intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert.

Das gesamte Pulvergemisch wird mit einer 2 %-igen wäßrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon®25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in getrocknetem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 0,350 kg kolloidaler Kieselsäure (Aerosil®), 0,500 kg Magnesiumstearat und 1.500 kg Talkum Ph. Helv. VII. Das homogene Gemisch wird anschließend in entsprechende Kapseln in Portionen von 500,0 mg abgefüllt, welche abschließend auf übliche Weise mit einem magensaftresistenten Überzug, bestehend aus Hydroxypropylethylcellulosephthalat und Rizinusöl als Weichmacher, versehen werden. Die Abfüllung kann ebenfalls anstelle von Hartgelatinekapseln in entsprechende magensaftresistente Kapseln, bestehend aus einem Gemisch von Celluloseacetatphthalat (CAP) und Hydroxypropylethylcellulosephthalat (HPMCP), erfolgen.

Beispiel 3

Herstellung von magensaftresistenten Mikrotabletten in Kapseln, enthaltend 87,0 Monoethylfumarat Ca-Salz, 120 mg Dimethylfumarat, 5,0 mg Monoethylfumarat Mg-Salz und 3,0 mg Monoethylfumarat Zn-Salz, entsprechend insgesamt 164 mg Fumarsäure ("Forte"-Tabletten).

8,700 kg Monoethylfumarat Ca-Salz, 12,000 kg Dimethylfumarat, 0,500 kg Monoethylfumarat Mg-Salz, 0,30 kg Monoethylfumarat Zn-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und mittels eines Siebs 800 unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug, etc.) homogenisiert. Es wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 18,00 kg Stärkederivat (STA-RX 1500), 0,30 kg Cellulose mikrokristallin (Acivel PH 101), 0,75 kg PVP (Kollidon 120), 4,00

kg Primogel, 0,25 kg Kieselsäure kolloidal (Aerosil). Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoffgemisch versetzt und mittels eines Siebes 200 homogenisiert und mit einer 2%-igen wäßrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon K25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 0,50 kg Magnesiumstearat und 1,50 kg Talkum. Das Pulvergemisch wird anschließend auf übliche Weise zu gewölbten Mikrotabletten von 10,0 mg Bruttomasse und 2,0 mm Durchmesser gepreßt. Anstelle dieser klassischen Tablettiermethode können auch andere Methoden zur Herstellung von Tabletten verwendet werden, wie Direkttablettierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und die Sprühtrocknungsmethode.

Der magensaftresistente Überzug kann in einem klassischen Dragierkessel aufgelegt oder aufgesprüht sowie in einer Wirbelschichtapparatur aufgebracht werden. Zum Erreichen der Magensaftresistenz wird portionsweise eine Lösung von 2,250 kg Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP, Pharmacoat HP 50), in einem Gemisch folgender Lösungsmittel aufgelöst: Aceton 13,00 l, Ethanol 94 Gewichtsprozent denaturiert mit 2 % Keton 13,50 l und Aqua demineralisata 2,50 l. Zu der fertigen Lösung wird als Weichmacher Rizinusöl 0,240 kg zugegeben und auf übliche Weise in Portionen auf die Tablettenkerne aufgetragen.

Filmcoat: Nach beendeter Trocknung wird anschließend in der gleichen Apparatur eine Suspension folgender Zusammensetzung als Filmcoat aufgetragen: Talk 0,340 kg, Titan (VI)-oxid Cronus RN 56 0,400 kg, Farblack L-Rotlack 86837 0,324 kg, Eudragit E 12,5 % 4,800 kg und Polyethylenglycol 6000 pH 11 XI 0,120 kg in einem Lösungsmittelgemisch folgender Zusammensetzung: 2-Propanol 8,170 kg, Aqua demineralisata 0,200 kg und Glycerintracetat (Triacetin) 0,600 kg.

Die magensaftresistenten Mikrotabletten werden anschließend in Hartgelantine-Steckkapseln zu 500,0 mg netto Gewicht eingefüllt und verschlossen.

Beispiel 4

Beispiel 4 zeigt den stimulierenden Einfluß von Fumarsäurederivaten auf die Enzymaktivität der Succinat-Dehydrogenase.

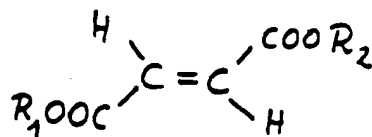
Die Succinat-Dehydrogenase ist Bestandteil der Mitochondrienmembran und katalysiert innerhalb des Citratzyklus die Dehydrierung von Bernstein zu Fumarsäure. Der Wasserstoff wird über das Elektronentransfer-Flavoprotein an die Atmungskette weitergegeben. Somit kann über die Aktivität der Succinat-Dehydrogenase der Elektronenfluß der Elektronentransportkette beeinflusst werden. Letztere ist wiederum mit dem Vorgang der oxidativen Phosphorylierung verknüpft, dessen Störung als eine Ursache mitochondrialer Krankheiten angesehen wird. Eine Beeinflussung der Aktivität der Succinat-Dehydrogenase kann sich folglich auch auf die oxidative Phosphorylierung auswirken.

Die folgende Tabelle 1 zeigt eine Bewertung des stimulierenden Einflusses von Fumarsäurederivaten auf die Enzymaktivität der Succinat-Dehydrogenase.

Fumarate	Fibroblasten [0.75mVal/l]
Dimethylfumarat	stark (838 %)
Calcium-Monoethylfumarat	mittel
Magnesium-Monoethylfumarat	schwach
Zink-Monoethylfumarat	stark (107 %)
Monoethylfumarat	schwach

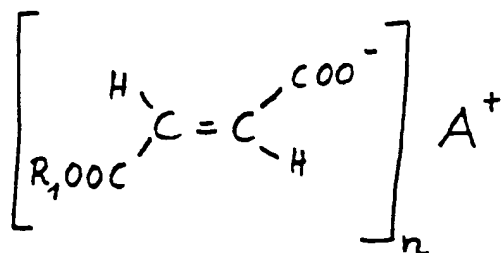
Patentansprüche

1. Verwendung einzelner oder einer Mischung von Fumarsäurederivaten zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung mitochondrialer Erkrankungen.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem oder den Fumarsäurederivaten um solche, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fumarsäuredialkylestern und Fumarsäuremonoalkylestern in Form der freien Säure oder eines Salzes davon handelt.
3. Verwendung gemäß Anspruch 2, bei der der Fumarsäuredialkylester der Formel



entspricht, worin R₁ und R₂, die jeweils gleich oder verschieden sein können, unabhängig voneinander einen linearen, verzweigten, cyclischen, gesättigten oder ungesättigten C₁₋₂₄-Alkylrest oder einen C₅₋₂₀ Arylrest bedeuten und diese Reste gegebenenfalls mit Halogen (F, Cl, Br, I), Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy, Nitro oder Cyano substituiert sind.

4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Resten R_1 und R_2 um Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, t-Butyl, Pentyl, Cyclopentyl, 2-Ethylhexyl, Hexyl, Cyclohexyl, Heptyl, Cycloheptyl, Octyl, Vinyl, Allyl, 2-Hydroxyethyl, 2- und/oder 3-Hydroxypropyl, 2-Methoxyethyl, Methoxymethyl oder 2- oder 3-Methoxypropyl handelt.
5. Verwendung gemäß Anspruch 2, bei der der Fumarsäuremonoalkylester der Formel



entspricht, worin

- R_1 die in den Ansprüchen 3 oder 4 gegebene Bedeutung hat,
 - A Wasserstoff, oder ein Alkali- oder Erdalkalimetallkation oder ein physiologisch verträgliches Übergangsmetallkation, vorzugsweise ausgewählt unter Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} , ist und
 - n gleich 1 oder 2 ist und der Valenz von A entspricht.
6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass eine Dosiseinheit der pharmazeutischen Zubereitung eine 1-500 mg, vorzugsweise 10-300 mg und am meisten bevorzugt 10-200 mg Fumarsäure entsprechende Menge an Fumarsäurederivate(n) enthält.
7. Verwendung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur oralen, parenteralen, rektalen, transdermalen oder ophthalmalen Verabreichung, vorzugsweise zur oralen Verabreichung.

8. Verwendung gemäß Anspruch 7, bei der die pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung in Form von Unit-Dose-Tabletten, gegebenenfalls verkapselten oder in Sackets abgefüllten Mikrotabletten (Mikropellets) bzw. Granulat, Kapseln oder Trinklösungen vorliegt.
9. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die festen Dosisformen mit einem magensaftresistenten Überzug versehen sind.
10. Verwendung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Fumarsäurederivat um eines oder mehrere, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Fumarsäuredimethylester, Fumarsäurediethylester, Fumarsäuremethylethylester, Methylhydrogenfumarat, Ethylhydrogenfumarat, Calciummethylfumarat, Calciumethylfumarat, Magnesiummethylfumarat, Magnesiumethylfumarat, Zinkmethylfumarat, Zinkethylfumarat, Eisenmethylfumarat und/oder Eisenethylfumarat, handelt.
11. Verwendung gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die erhaltenen Dosis-einheiten der pharmazeutischen Zubereitung einzeln oder im Gemisch bevorzugt enthalten:
 - 10-500 mg Dialkylfumarat, insbesondere Dimethylfumarat und/oder Diethylfumarat,
 - 10-500 mg Calciumalkylfumarat, insbesondere Calciummethylfumarat und/oder Calciumethylfumarat,
 - 0-250 mg Zinkalkylfumarat, insbesondere Zinkmethylfumarat und/oder Zinkethylfumarat,
 - 0-250 mg Alkylhydrogenfumarat, insbesondere Methylhydrogenfumarat und/oder Ethylhydrogenfumarat und
 - 0-250 mg Magnesiumalkylfumarat, insbesondere Magnesiummethylfumarat und/oder Magnesiumethylfumaratwobei die Summe der genannten Mengen einem Äquivalent von 500 mg, vorzugsweise 300 mg und am meisten bevorzugt 200 mg Fumarsäure entspricht.

12. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den mitochondrialen Krankheiten um das Parkinson-Syndrom, die Alzheimer-Krankheit, die Chorea-Huntington-Krankheit, Retinopathia pigmentosa oder mitochondriale Enzephalomyopathie handelt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/12504

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/19 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, PHARMAPROJECTS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 21565 A (BLASS JOHN P ; CORNELL RES FOUNDATION INC (US)) 6 May 1999 (1999-05-06) see abstract, page 2, line 10-22, claims 1-6 ---	1-12
Y	US 4 746 668 A (SATO TAKAO ET AL) 24 May 1988 (1988-05-24) see abstract, column 1, line 50 with column 2, lines 1-2 ---	1-12
Y	US 5 538 968 A (CHIESI PAOLO ET AL) 23 July 1996 (1996-07-23) see abstract and column 1, lines 27-36 --- -/--	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 May 2001

Date of mailing of the international search report

28/05/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stoltner, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.

PCT/EP 00/12504

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 95 25102 A (NOVONORDISK AS) 21 September 1995 (1995-09-21) see page 2, paragraph 4, page 5, paragraph 2 and example 1, claim 1 ---	1-12
Y	CA 2 248 955 A (FUMAPHARM AG) 20 May 1997 (1997-05-20) see abstract, page 1, paragraph 1, claim 1 -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/12504

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9921565	A	06-05-1999	AU 9213998 A EP 1032403 A	17-05-1999 06-09-2000
US 4746668	A	24-05-1988	JP 61194020 A EP 0257113 A	28-08-1986 02-03-1988
US 5538968	A	23-07-1996	IT 1251166 B AU 659865 B CZ 9400262 A DE 69218949 D DE 69218949 T EP 0599890 A FI 940573 A GR 3023838 T HK 1006714 A JP 6509572 T KR 225927 B NO 940415 A AT 151426 T AU 2387692 A CA 2115250 A CZ 281018 B DK 599890 T WO 9303041 A ES 2101858 T HU 70414 A NZ 243869 A ZA 9205903 A	04-05-1995 01-06-1995 13-07-1994 15-05-1997 18-09-1997 08-06-1994 28-03-1994 30-09-1997 12-03-1999 27-10-1994 15-10-1999 06-04-1994 15-04-1997 02-03-1993 18-02-1993 15-05-1996 20-10-1997 18-02-1993 16-07-1997 30-10-1995 25-03-1994 28-04-1993
WO 9525102	A	21-09-1995	AU 1945495 A EP 0750616 A JP 9510222 T US 5658899 A	03-10-1995 02-01-1997 14-10-1997 19-08-1997
CA 2248955	A	20-05-1997	DE 19721099 A AU 7213698 A BG 103335 A BR 9809655 A CN 1257426 T CZ 9901080 A WO 9852549 A EP 0980242 A HU 0001684 A JP 2000513023 T NO 991342 A PL 335381 A	26-11-1998 11-12-1998 28-04-2000 11-07-2000 21-06-2000 11-08-1999 26-11-1998 23-02-2000 28-09-2000 03-10-2000 16-11-1999 25-04-2000

PCT/EP 00/12504

IPK 7 A61K31/19 A61P25/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Beachteter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, EPO-Internal, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, PHARMAPROJECTS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 21565 A (BLASS JOHN P ; CORNELL RES FOUNDATION INC (US)) 6. Mai 1999 (1999-05-06) *siehe Zusammenfassung, Seite 2, Zeilen 10-22, Ansprüche 1-6* ---	1-12
Y	US 4 746 668 A (SATO TAKAO ET AL) 24. Mai 1988 (1988-05-24) *siehe Zusammenfassung, Spalte 1, Zeile 50 mit Spalte 2, Zeilen 1-2* ---	1-12
Y	US 5 538 968 A (CHIESI PAOLO ET AL) 23. Juli 1996 (1996-07-23) *siehe Zusammenfassung und Spalte 1, Zeilen 27-36* ---	1-12

	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Y Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie auszuführt)

- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T) Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

- *Y** Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

- '&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Mai 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28/05/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stoltner, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. Anales Aktenzeichen

PCT/EP 00/12504

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 95 25102 A (NOVONORDISK AS) 21. September 1995 (1995-09-21) *siehe Seite 2, Absatz 4, Seite 5, Absatz 2 und Beispiel 1, Anspruch 1* -----	1-12
Y	CA 2 248 955 A (FUMAPHARM AG) 20. Mai 1997 (1997-05-20) *siehe Zusammenfassung, Seite 1, Absatz 1, Anspruch 1* -----	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/12504

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9921565 A	06-05-1999	AU 9213998 A EP 1032403 A	17-05-1999 06-09-2000
US 4746668 A	24-05-1988	JP 61194020 A EP 0257113 A	28-08-1986 02-03-1988
US 5538968 A	23-07-1996	IT 1251166 B AU 659865 B CZ 9400262 A DE 69218949 D DE 69218949 T EP 0599890 A FI 940573 A GR 3023838 T HK 1006714 A JP 6509572 T KR 225927 B NO 940415 A AT 151426 T AU 2387692 A CA 2115250 A CZ 281018 B DK 599890 T WO 9303041 A ES 2101858 T HU 70414 A NZ 243869 A ZA 9205903 A	04-05-1995 01-06-1995 13-07-1994 15-05-1997 18-09-1997 08-06-1994 28-03-1994 30-09-1997 12-03-1999 27-10-1994 15-10-1999 06-04-1994 15-04-1997 02-03-1993 18-02-1993 15-05-1996 20-10-1997 18-02-1993 16-07-1997 30-10-1995 25-03-1994 28-04-1993
WO 9525102 A	21-09-1995	AU 1945495 A EP 0750616 A JP 9510222 T US 5658899 A	03-10-1995 02-01-1997 14-10-1997 19-08-1997
CA 2248955 A	20-05-1997	DE 19721099 A AU 7213698 A BG 103335 A BR 9809655 A CN 1257426 T CZ 9901080 A WO 9852549 A EP 0980242 A HU 0001684 A JP 2000513023 T NO 991342 A PL 335381 A	26-11-1998 11-12-1998 28-04-2000 11-07-2000 21-06-2000 11-08-1999 26-11-1998 23-02-2000 28-09-2000 03-10-2000 16-11-1999 25-04-2000